

PROFILAXIA PNEUMONIEI COMUNITARE: MIT SAU REALITATE?

Rezumat

Pneumonia comunitară reprezintă și astăzi una dintre cele mai importante boli ale adultului, constituind o sursă majoră de morbiditate și mortalitate. Managementul complex al bolii și costurile ridicate ale acestuia evidențiază necesitatea stringentă de identificare a diverselor metode de prevenție a acestei patologii. Scopul studiului a fost analiza dovezilor disponibile în literatura de specialitate în concordanță cu datele epidemiologice, în vederea identificării oportunităților de profilaxie a pneumoniei comunitare la nivel de asistență medicală primară. Astfel, au fost identificate ca măsuri de profilaxie utilizarea vaccinului antipneumococic la copil și la adult, a vaccinului contra *Haemophilus influenzae* serotipul b la copil și a vaccinurilor contra gripei sezoniere. Eficacitatea acestora variază în funcție de vârstă, de riscurile adiționale și de tipul de imunizare aplicat. Totodată, folosirea lor consecventă, cu acoperirea pragului de vaccinare a populației, a demonstrat o reducere a incidenței pneumoniei comunitare în rândurile populației pediatrice și celei adulte.

Cuvinte-cheie: pneumonie comunitară, prevenție primară specifică, imunizare, vaccin

Summary

Prophylaxis of community acquired pneumonia: myth or reality?

Community acquired pneumonia is today one of the most important diseases of the adult, being a major source of morbidity and mortality. The complex management of the disease and its high costs highlights the urgent need to identify the various methods of prevention of this pathology. The aim of the study was to analyze the available evidences in concordance with the epidemiological data, in order to identify the opportunities for prophylaxis of community-acquired pneumonia at primary health care level. We identified that prophylaxis measures as use of pneumococcal vaccine in children and adults, Hib vaccine in children and season flu vaccination showed efficiency. Their effectiveness varies according to age, the additional risks and the type of immunization, while their consistent use with the coverage of the target of the population have shown a reduction in the incidence of community pneumonia in the pediatric and adult population.

Keyword: community acquired pneumonia, primary prophylaxis, immunization, vaccine

Резюме

Профилактика внебольничной пневмонии: миф или реальность?

Внебольничная пневмония сегодня является одной из важнейших патологий взрослого населения, являющейся одним из источников заболеваемости и смертности. Комплексное лечение заболевания и его высокая стоимость подчеркивают необходимость определения различных методов профилактики этой патологии. Целью исследования был анализ данных литературы, в соответствии с эпидемиологическими данными, для выявления возможности профилактики внебольничной пневмонии на уровне первичной медико-санитарной помощи. Таким образом, профилактические меры были определены как: использование пневмококковой вакцины у детей и взрослых, вакцины против *Haemophilus influenzae* серотипа b у детей и вакцин против сезонного гриппа. Их эффективность варьирует в зависимости от возраста, дополнительных факторов риска и типа применяемой иммунизации, в то время как их последовательное использование с охватом порога вакцинации населения показало снижение заболеваемости внебольничной пневмонией в педиатрической и взрослой популяции.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, первичная специфическая профилактика, иммунизация, вакцина

Introducere

Pneumoniile reprezintă o grupă de afecțiuni inflamatorii acute ale parenchimului pulmonar de origine infecțioasă variată, caracterizate prin alveolită exsudativă și/sau infiltrat inflamator interstițial, care provoacă condensare pulmonară și manifestări de impregnare infecțioasă. Pneumonia comunitară (PC) – extraspitalicească, domestică –, care prin definiție este o patologie contractată în afara spitalului de un individ imunocompetent, este și astăzi una dintre cele mai importante boli ale adultului, constituind o sursă majoră de mortalitate și de costuri, precum și una dintre cele mai frecvente cauze ale prescrierii de antibiotice [1, 2, 3].

Migrarea populației, creșterea speranței de viață a populației generale și, nu în ultimul rând, a persoanelor cu multiple comorbidități au determinat modificarea spectrului etiologic al pneumoniilor și al manifestărilor clinice. O altă explicație ar

fi antibioticorezistența microbiană, care capătă o amploare tot mai mare. Apar noi agenți etiologici ai pneumoniilor, iar implementarea metodelor contemporane de diagnostic a condus la revederea importanței unor patogeni mai „vechi” [4]. Managementul complex al bolii și costurile ridicate ale acestuia evidențiază necesitatea stringentă de identificare a diverselor metode de prevenție a acestei patologii.

Scopul studiului a fost analiza dovezilor disponibile în literatura de specialitate, în concordanță cu datele epidemiologice, în vederea identificării oportunităților de profilaxie a pneumoniei comunitare la nivel de asistență medicală primară.

Materiale și metode

Au fost analizate sursele bibliografice din baza de date *Pubmed*, datele statistice de la Biroul Național de Statistică (BNS) al Republicii Moldova și de la Agenția Națională de Sănătate Publică cu privire la incidența și prevalența pneumoniei comunitare, informațiile despre acoperirea vaccinală a copiilor și a adulților în Republica Moldova, precum și metodele de profilaxie specifice ale PC la nivel de asistență medicală primară.

Rezultate și discuții

Pneumonia comunitară determină o varietate largă de entități clinice – de la regresarea rapidă a simptomelor până la complicații severe și decesul pacienților, în special la persoanele vârstnice și la cele cu comorbidități [5]. Cel mai frecvent, pneumoniile sunt cauzate de bacterii, dar printre cauzele etiologice pot fi și virusurile, fungii sau paraziții. Au fost identificate mai multe microorganisme care pot provoca PC, dar predomină *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis* [6, 7]. Acești agenți patogeni sunt responsabili de circa 85% din pneumonii [8].

Conform datelor epidemiologice, incidența anuală a pneumoniei comunitare la populația adultă a fost raportată ca fiind de 5-11 la 1000 de locuitori [9]. În Republica Moldova, incidența PC la adulți se menține între 40 și 50 de cazuri la 10.000 locuitori pe an, dar cu valori crescute în 2009 și 2011, probabil pe seama pneumoniilor virale din perioadele de epidemii sezoniere, ceea ce va putea fi aplicabil și în anul 2020, marcat de pandemia COVID-19. Cu toate că anual se efectuează vaccinarea populației adulte din grupurile de risc contra gripei sezoniere, tendința infecțiilor respiratorii acute este una în creștere (figura 1).

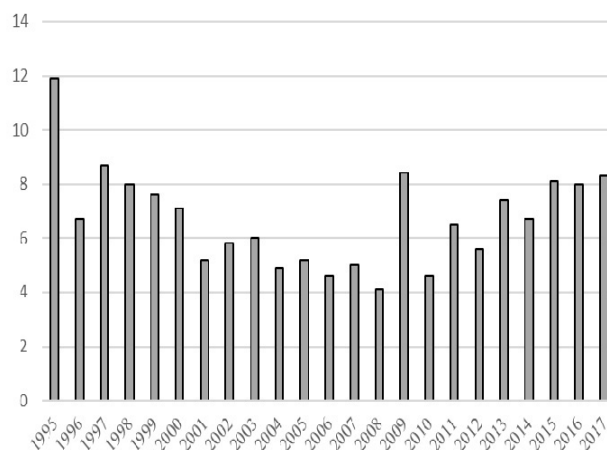


Figura 1. Morbiditatea populației prin infecții respiratorii acute superioare și gripă, la 100.000 locuitori (BNS) [10]

Conform datelor statistice, incidența pneumoniilor în populația generală variază mult (cu o tendință spre majorare) [1, 10]. În pofida accesibilității consultului medical, apariției noilor tehnologii și preparate antibacteriene, incidența PC în Republica Moldova nu scade [1]. Conform BNS, în 2018 au fost înregistrate 523,9 cazuri noi de maladii ale aparatului respirator, față de 518,0 în 2017 și 474,9 în 2016 (figura 2), iar PC sunt diagnosticate în fiecare al zecelea caz de boală a aparatului respirator (5-15%). În același timp, circa 35% din cazurile de deces din cauza unor asemenea maladii se datorează pneumoniilor [10].

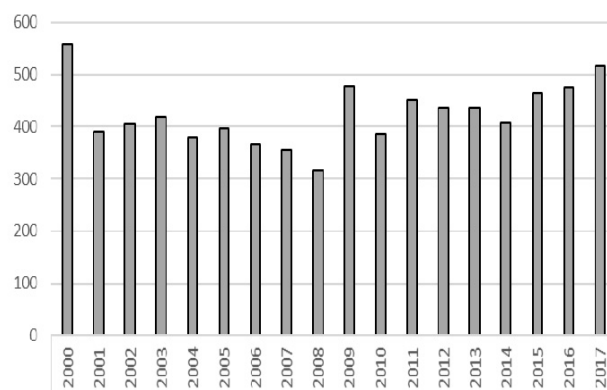


Figura 2. Morbiditatea populației prin cazuri noi înregistrate de boli ale aparatului respirator [10]

Actualmente se observă creșterea ponderii formelor grave, a cazurilor cu evoluție trenantă, cu resorbție incompletă a infiltratelor, cu evoluție în pneumofibroză severă, ceea ce are un impact considerabil asupra pacienților, dar și asupra sistemelor de sănătate. Povara economică a PC este estimată la 8,4-10 miliarde dolari în spitalele din SUA și la 10 miliarde euro în Europa [11]. Conform rezultatelor prezentate de Kosar F. și coaut., costurile pentru pacienții

spitalizați și cei tratați ambulatoriu rămân destul de înalte, constatându-se subestimarea impactului bolii asupra populației adulte tratate ambulatoriu. Autorii înaintează unele ipoteze de reducere a costurilor prin: acuratețea deciziei de spitalizare, utilizarea antibioticelor conform ghidurilor, imunoprofilaxie la persoanele din grupele de risc, dar toate acestea necesită studii suplimentare [12].

Politicile de sănătate din Republica Moldova ce țin de pneumoniile comunitare au menirea să reglementeze acțiunile din cadrul sectorului sănătății orientate spre prevenire, diagnosticare și tratament al persoanelor ce suferă de această maladie. Conduita pacienților cu PC se realizează la mai multe nivele de prestare a serviciilor medicale. Conform Protocolului clinic național *Pneumonia comunitară la adult* (PCN-3), acestea includ: asistența medicală primară, asistența medicală specializată de ambulatoriu (ftiziopneumolog) și asistența medicală spitalicească. În condiții de ambulatoriu vor fi realizate atât activități ale medicului de familie, cât și ale medicului-ftiziopulmonolog din asistența medicală specializată de ambulatoriu [13]. La nivelul medicului de familie se realizează profilaxia primară, confirmarea diagnosticului de PC și evaluarea severității bolii, deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării și tratamentul la domiciliu – atât nemedicamentos, cât și medicamentos, supravegherea și recuperarea pacienților în condiții de ambulatoriu.

Conduita cazului în practica medicului de familie va fi influențată de agentul etiologic al PC. La nivel de comunitate, cea mai frecventă cauză bacteriană a PC la adult rămâne *Streptococcus pneumoniae*, care poate provoca, de asemenea, meningită și septicemie, cu evoluție mai gravă la copiii sub vârsta de doi ani și la vârstnici [7]. Această bacterie este prezentă permanent pe mucoasă în cavitatea bucală, nazală, faringiană, nazofaringiană, reprezentând flora obișnuită a tractului respirator superior, iar infecția se transmite pe calea aerului în timpul respirației, tusei și strănutului prin picături exteriorizate de persoana infectată. Compoziția polizaharidică a capsulei acestei bacterii grampozitive distinge peste 93 de serotipuri, ceea ce și determină manifestări eterogene ale bolii [14]. Colonizarea tractului respirator superior deseori survine în copilărie și în mod obligatoriu precedă infecția [15]. Invazia tisulară este declanșată, în general, de inflamația locală, așa cum are loc în prezența infecțiilor virale, și poate fi prevenită atunci când sunt prezenți anticorpi anticapsulari specifici serotipului cu capacitate opsonofagocitară [16].

Infecția pneumococică este clasificată în *invazivă* și *neinvazivă*. Infecția neinvazivă se referă la siturile

nesterile, precum sinusurile, urechea medie, și PC ne bacteremică. Este de menționat că pneumococii cauzează aproximativ fiecare al patrulea caz de PC la adulți [14]. Boala pneumococică invazivă este confirmată prin izolarea *S. pneumoniae* într-un mediu care în mod obișnuit este steril, așa ca sângele și lichidul cerebrospinal. Conform datelor epidemiologice, incidența formelor invazive variază considerabil; astfel, circa 38% din acestea survin la copiii de până la doi ani și 54% – la adulții >50 de ani [17].

Conform datelor din literatura de specialitate, una dintre cele mai eficiente metode de prevenție a PC cauzate de *S. pneumoniae* este vaccinarea. În Republica Moldova, vaccinarea antipneumococică s-a început în 2013, fiind prevăzută în *Programul național de imunizări pentru anii 2011-2015*, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 1192 din 23 decembrie 2010. Acest vaccin a fost administrat copiilor în primul an de viață (sugari) la vârstele de 2, 4 și 6 luni. În programul de vaccinare este utilizat vaccinul pneumococic polizaharidic conjugat cu 13 serotipuri de *S. pneumoniae*. În conformitate cu *Programul național de imunizări pentru anii 2016-2020* (aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 1113 din 06.10.2016), vaccinarea antipneumococică este planificată la vârstele de 2, 4 și 12 luni. Conform evidențelor, pe lângă efectele pozitive de reducere a incidenței și a complicațiilor la copii, se estimează și o micșorare indirectă a morbidității în rândul adulților, prin diminuarea circulației agenților patogeni și a infecțiilor adulților de la copii [18]. Vaccinarea obligatorie contra infecției pneumococice a categoriilor cu risc sporit din rândul adulților nu este prevăzută în calendarul imunizărilor și nu este disponibilă în Republica Moldova, deși e recomandată de PCN-3 *Pneumonia comunitară la adult* [13].

În populația generală, vaccinurile pneumococice polizaharidice (PPV) scad incidența bolii pneumococice invazive, în timp ce impactul asupra prevenirii bolilor pneumococice neinvazive este mai puțin clar. În comparație cu PPV, vaccinurile pneumococice conjugate (PCV) provoacă un răspuns imun mai mare, de durată mai lungă. Centrul de Control al Bolilor din SUA recomandă adulților, inclusiv celor de peste 65 de ani, vaccinarea cu 23 de serotipuri (PPSV23), iar pentru persoanele cu probleme ale sistemului imunitar, cu implant cohlear, sau dacă nu au primit niciodată o doză de vaccin antipneumococic, vaccinarea ar trebui să deuteze cu vaccinul polizaharidic cu 13 serotipuri (PCV13), ulterior cu administrarea unei doze de PPSV23 la distanță de un an [19]. Pentru adulții imunocompromiși (de exemplu, cu infecție HIV, cancer, boală renală cronică, splenectomie) este recomandată administrarea PCV13,

urmată de PPSV23 după cel puțin opt săptămâni [20], iar pacienților care au fost anterior imunizați cu PPSV23, li se recomandă administrarea unei doze de vaccin PCV13 la cel puțin un an după doza precedentă de PPSV23. O a doua doză de PPSV23 este recomandată după cinci ani de la doza precedentă la persoanele din categoria de vârstă 19-64 de ani. Pacienții cu afecțiuni ale sistemului imun, precum artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, alcoolismul cronic, pot să nu dezvolte anticorpi la vaccinul pneumococic și rămân a fi a susceptibili la PC pneumococică [21].

Vaccinarea cu PCV13 stimulează răspunsurile bune la anticorpi, precum și imunitatea mucoasei, și suprimă colonizarea. Inclusiv, determină un răspuns dependent de celulele T în ceea ce privește afinitatea, maturizarea anticorpilor cu expunere repetată, inducerea memoriei imunologice și imunitatea de lungă durată [16]. Vaccinul PCV13 a demonstrat toate aceste caracteristici la copii, iar eficacitatea la adulți este în prezent evaluată. Astfel, vaccinul anti-pneumococic reduce incidența PC prin pneumococ, numărul de spitalizări și mortalitatea la persoanele cu factori de risc pentru evoluția severă a bolii – vârstnicii cu boli asociate.

O altă modalitate de a reduce povara pneumoniei comunitare este vaccinarea antigripală, de asemenea recomandată ca metodă de profilaxie primară a PC, dar nu se regăsește în calendarul vaccinărilor obligatorii. În Republica Moldova, vaccinarea populației adulte împotriva gripei sezoniere este efectuată categoriilor cu risc sporit de îmbolnăvire, în funcție de situația epidemiologică. Conform rezultatelor prezentate de Talbot H.K. și coaut., vaccinarea populației adulte cu vaccin trivalent are o eficacitate de 71,4% (95% CI, 17,1–94,9%) în prevenirea spitalizărilor asociate gripei la adulții cu vârsta de peste 50 de ani [22]. Vaccinarea antigripală pare să reducă, de asemenea, și evenimentele cardiovasculare acute asociate infecției gripale [23]. Acestea sunt determinate de diverse mecanisme patogenetice, în principal de sindromul inflamator acut, care poate precipita ruptura plăcii aterosclerotice, declanșând cascada de coagulare [24]. Rezultatele unei metaanalize asupra acestui subiect au confirmat că utilizarea vaccinului antigripal este asociată cu un risc mai mic de evenimente cardiovasculare acute [25]. Astfel, vaccinarea antigripală a redus evenimentele cardiovasculare majore la pacienții cu sindrom coronarian acut, de aceea aceasta ar trebui recomandată și cu scop de prevenție secundară la această grupă de pacienți.

Serotipul b (Hib) *Haemophilus influenzae* rămâne o cauză frecventă a PC, în special în copilăria tim-

purie. Utilizarea pe scară largă a vaccinurilor conjugate Hib a condus la o scădere esențială a incidenței bolii Hib invazive la copii. Astfel, în 2016, în Republica Moldova au fost raportate 3 cazuri (0,07‰) de forme invazive ale infecției cu Hib la copii cu vârsta sub 6 ani [26]. *Haemophilus influenzae* sunt bacterii gramnegative ce colonizează în mod obișnuit și infectează tractul respirator uman, ele fiind divizate în *tulpini încapsulate* și *forme fără capsulă*. Printre tulpinile încapsulate, serotipul b este cel mai virulent. Sușele fără capsulă tind să fie mai puțin virulente decât Hib și cel mai frecvent provoacă infecții de-a lungul mucoasei respiratorii, inclusiv otită medie, rinosinuzită acută, bronșită acută, exacerbări acute ale bolii pulmonare obstructive cronice și pneumonie [27]. Vaccinarea Hib este recomandată, conform calendarului de imunizări, copiilor în primul an de viață respectiv la 2, 4 și 6 luni. Centrul de Control al Bolilor din SUA relatează că copii mai mari și adulții nu necesită vaccinare Hib, totodată menționează că vaccinarea printre adulți este necesară persoanelor cu anumite afecțiuni medicale (de exemplu, asplenie, stări de imunodeficiență, transplant de celule stem) [19]. Datele despre rolul vaccinării Hib în profilaxia PC la adult rămân controversate și problema necesită studiere ulterioară.

Pneumonia comunitară rămâne o cauză comună de morbiditate și mortalitate. De obicei, organismul cauzal nu este identificat și tratamentul rămâne empiric. Deși studiile epidemiologice confirmă prevalența *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* și *Moraxella catarrhalis*, apar noi date care schimbă viziunea specialiștilor despre ceea ce cauzează PC, în special despre rolul agenților patogeni virali sau asocierea mai multor asemenea agenți. Tratamentul optim rămâne un subiect de dezbatere, în special la pacienții cu forme grave și/sau comorbidități, iar programele de profilaxie nu își pierd actualitatea. Astfel, prevenția primară specifică prin vaccinarea atât a copiilor, cât și a populației adulte, constituie o oportunitate cost-eficientă, care trebuie aplicată și în Republica Moldova. Controlul bolilor prevenibile prin vaccinare, ca obiectiv al Programului național de imunizări, prevede reducerea/eliminarea prin vaccinare a morbidității provocate de infecțiile prevenibile, ca rezultat al asigurării unei cuprinderi înalte (peste 95%) cu vaccinare a grupelor țintă de populație. Conform datelor disponibile pentru 2016, acoperirea cu imunizare antipneumococică în Republica Moldova a constituit 76,7% pentru populația pediatrică [26], ceea ce este insuficient, dar reprezintă un prim pas în reducerea incidenței PC și a formelor complicate ale acesteia. Acoperirea cu vaccin antigripal variază, pentru că este adminis-

trat de către asistența medicală primară populației cu risc sporit – cifre care variază în funcție de anul de raportare și nu includ datele despre vaccinare în instituțiile private.

Concluzii

Pneumonia comunitară reprezintă a mare povară medico-socială la nivel mondial. Managementul complex al bolii necesită implicarea multiplelor resurse și costuri la nivel individual și la nivel de sistem, de aceea oportunitatea profilaxiei primare a bolii este indiscutabilă. În acest context, pot fi aplicate vaccinurile antipneumococice, anti-*Hemofilus influenza*, cu examinarea posibilității utilizării lor inclusiv la adult. De asemenea, trebuie efectuată o acoperire mai mare cu vaccin antigripal, în vederea reducerii formelor complicate sau a apariției bolii la pacienții din grupele de risc.

Bibliografie

1. Brocovschi V., Botnaru V., Rusu D. ș.a. Factorii care influențează managementul pneumoniilor comunitare. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2015, nr. 2(59), pp. 86-91.
2. Cilloniz C., et al. Community-acquired pneumonia in outpatients: etiology and outcomes. In: *Eur. Respir. J.* 2012, nr. 40, pp. 931-938.
3. Miyashita N., et al. Community-acquired pneumonia in Japan: a prospective ambulatory and hospitalized patient study. In: *Journal of Medical Microbiology*. 2005, nr. 54, pp. 395-400.
4. Mandell L.A., et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. In: *Clin. Infect. Dis.* 2003, nr. 37, pp. 1405-1433.
5. Brar N.K., Niederman M.S. Management of community-acquired pneumonia: a review and update. In: *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2011, vol. 5(1), pp. 61-78.
6. Gadsby N.J., et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. In: *Clin. Infect. Dis.* 2016, vol. 62(7), pp. 817-823.
7. Jain S., et al. Community acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. Adults. In: *N. Engl. J. Med.* 2015, vol. 373(5), pp. 415-427.
8. Howard L.S., et al. Microbiological profile of community-acquired pneumonia in adults over the last 20 years. In: *J. Infect.* 2005, vol. 50(2), pp. 107-113.
9. Broulette J., et al. The Incidence Rate and Economic Burden of Community-Acquired Pneumonia in a Working-Age Population. In: *Am. Health Drug Benefits*. 2013, vol. 6(8), pp. 494-503.
10. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. www.statistica.md
11. Mertz D., Johnstone J. Modern management of community-acquired pneumonia: Is it cost-effective and are outcomes acceptable? In: *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2011, vol. 13(3), pp. 269-277.
12. Korsar F., et al. Burden of community-acquired pneumonia in adults over 18 y of age. In: *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017, vol. 13(7), pp. 1673-1680.
13. Protocol Clinic Național. *Pneumonia comunitară la adult*. Chișinău, 2014.
14. Drijkoningen J.J., Rohde G.G. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. In: *Clin. Microbiol. Infect.* 2014, vol. 20(5), pp. 45-51.
15. Bogaert D., De Groot R., Hermans P.W. Streptococcus pneumoniae colonization: the key to pneumococcal disease. In: *Lancet Infect. Dis.* 2004, nr. 4, pp. 144-154.
16. Aliberti S., Mantero M., Mirsaeidi M., et al. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. In: *Clin. Microbiol. Infect.* 2014, vol. 20(5), pp. 52-58.
17. Verhaegen J., et al. Epidemiology and outcome of invasive pneumococcal disease among adults in Belgium, 2009-2011. In: *Euro Surveill.* 2014, nr. 19, pp. 14-22.
18. Bonten M.J., et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. In: *N. Engl. J. Med.* 2015, vol. 372(12), pp. 1114-1125.
19. Center for Disease Control and Prevention. *Recommended Vaccines by Age*. Disponibil pe: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/vaccines-age.html>
20. Kim D.K., et al. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), ACIP Adult Immunization Work Group. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older – United States, 2016. In: *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2016, vol. 65(4), pp. 88-90.
21. Kobayashi M., et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). In: *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2015, vol. 64(34), pp. 944-947.
22. Talbot H.K., et al. Effectiveness of influenza vaccine for preventing laboratory-confirmed influenza hospitalizations in adults, 2011-2012 influenza season. In: *Clin. Infect. Dis.* 2013, vol. 56(12), pp. 1774-1777.
23. Phrommintikul A., et al. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. In: *Eur. Heart J.* 2011, vol. 32(14), pp. 1730-1735.
24. Madjid M., et al. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? In: *Tex. Heart Inst. J.* 2004, nr. 31, pp. 4-13.
25. Udell J.A., et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. In: *JAMA*. 2013, vol. 310(16), pp. 1711-1720.
26. Supravegherea și controlul bolilor prevenibile prin vaccinare în Republica Moldova, anul 2016. Disponibil pe: <https://ansp.md/wp-content/uploads/2017/08/Supravegherea-si-controlul-BP-prin-Vaccinari-in-RM-2016.pdf>
27. St. Geme J.W., Takala A., Esko E., Falkow S. Evidence for capsule gene sequences among pharyngeal isolates of nontypeable *Haemophilus influenzae*. In: *J. Infect. Dis.* 1994, nr. 169, p. 337.

Virginia Șalaru, conferențiar universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 069721205,
e-mail: virginia.salaru@usmf.md